

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Novas Substâncias Psicoativas: Mecanismos de Ação e Risco

Cláudia Andreia Fernandes de Sá

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Novas Substâncias Psicoativas: Mecanismos de Ação e Risco

Cláudia Andreia Fernandes de Sá

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências
Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa
através da Faculdade de Farmácia**

Orientadora: Prof. Doutora Cristina Sampayo

2017

Aos meus pais
Aos meus irmãos

INDÍCE

INDÍCE DE FIGURAS.....	5
INDÍCE DE TABELAS.....	6
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	7
1. Sumário.....	8
Abstract.....	9
2. Introdução	10
3. Objetivos	11
4. Materiais e métodos:	12
5. Epidemiologia.....	13
6. Efeitos psicogénicos das NPS	17
7. Mecanismos de ação neurofarmacológico das NPS	19
7.1. Canabinóides sintéticos	19
7.2. Catinonas sintéticas.....	22
7.3. Arilciclohexilaminas	25
7.4. Fenetilaminas	27
7.5. Piperazinas.....	28
7.6. Triptaminas.....	29
7.7. Miscelânea de NPS	30
8. Riscos associados ao consumo das NPS	33
8.1. Sobredosagem	35
8.2. Riscos Sociais	36
8.3. Riscos para a saúde	37
9. Conclusão	40
Bibliografia	41
Agradecimento.....	45

INDÍCE DE FIGURAS

Figura 1: Número de NPS notificadas a nível global entre 2009-2015 Fonte: UNODC, early warning advisory on NPS	13
Figura 2: Emergência regional de NPS – Número de países que responderam ao questionário sobre NPS realizado em 2012 pela UNODC	14
Figura 3: Mecanismo de ação dos canabinóides	20
Figura 4: Canabinóides sintéticos	22
Figura 5: Estrutura química da catinona e planta <i>Catha edulis</i>	23
Figura 6: Estrutura química e mecanismo de ação da arilciclohexilaminas.....	26
Figura 7: “Party pills” e estrutura química do MDMA	27
Figura 8: Mecanismo de ação das fenetilaminas	28
Figura 9: Recetores serotoninérgicos – as triptaminas atuam como agonistas nos recetores 5HT2A.....	29
Figura 10:Psilocibina em Cogumelos e estrutura química.....	30
Figura 11: Percentagem de consumidores de substâncias tóxicas que acorreram a um Serviço de Urgência após o seu consumo.	34

INDÍCE DE TABELAS

Tabela 1: Palavras-chave e resultados da pesquisa eletrônica..... 12

Tabela 2: Classificação das diferentes catinonas de acordo com o seu potencial relativo de inibição de recaptação e liberação das monoaminas 25

Tabela 3: Sintomas e sinais de sobredosagem..... 35

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

BZP - 1-benzilpiperazina

DGS – Direção-Geral da Saúde

EMCDDA- European monitoring centre for drugs and drug addiction

GBL – gama-butirolactona

GDS – Global Drug Survey

GHB – Ácido Gama-Hidroxibutírico

HTA – Hipertensão arterial

HU – Hebrew University

JWH – John William Huffman

LSD – Dietilamida do Ácido Lisérgico

MDMA – 3,4- Metileno-Dioxi-Metanfetamina

MCPP - 1- (3-clorofenil) piperazina

MT-45 - 1-ciclo-hexil-4- (1,2-difeniletil) piperazina

NBOMe - N-benzoil-metoxi

NMDA- N-metil D-Aspartato

NPS- New psychoactive substances (Novas Substâncias Psicoativas)

OMS- Organização Mundial de Saúde

THC – tetra-hidro-canabinol

UNODC – United Nations Office on Drug and Crime

1. Sumário

Uma nova substância psicoativa (NPS) é um estupefaciente ou um psicotrópico, puro ou numa preparação, que não seja controlado pelas Convenções anteriores das Nações Unidas, mas que pode constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias enumeradas nessas convenções. As NPS não são verdadeiramente novas substâncias, uma vez que muitas delas já existem desde a primeira metade do século passado. O que é novo e alarmante é a rapidez com que emergem novos análogos a partir dos anteriores e a globalização do seu consumo através do aliciamento dos consumidores (sobretudo jovens) como substâncias legais, seguras e de baixo custo. Os objetivos deste trabalho foram essencialmente dois: 1) Rever e resumir o que se sabe sobre os mecanismos de ação comuns das diferentes classes de NPS. 2) Rever e resumir o que se sabe sobre os riscos sociais e para a saúde resultantes do consumo das NPS. Para atingir estes objetivos foram feitas pesquisas em bases de dados eletrônicas. As NPS podem ser classificadas pelos seus efeitos psicogénicos (estimulantes / antidepressivos, psicadélicos / dissociativos, entactogénicos / empatogénicos e ansiolíticos / depressores) ou pelo mecanismo de ação neurofarmacológico (cannabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, arilciclohexilaminas, fenetilaminas, piperazinas, triptaminas e miscelânea de NPS). A maioria das NPS são nocivas e perigosas para o consumidor. Os riscos associados ao consumo de NPS podem ser divididos em riscos sociais e riscos para a saúde do consumidor, os quais estão intimamente ligados aos mecanismos de ação neurofarmacológico. Apesar disso, as várias NPS partilham entre si riscos sociais e para a saúde comuns. A única forma de pôr um fim às estratégias de escape e contorno da lei vigente e ajudar a reduzir os riscos que estão claramente associados ao consumo das NPS é o seu controlo total e abrangente. No entanto isso pode colidir com a investigação de novas substâncias com utilidade na terapêutica.

Palavras chave: *novas substâncias psicoativas*

Abstract

A new psychoactive substance (NPS) is a narcotic or a psychotropic that we find under the pure form or in a preparation, which is not controlled by previous United Nations Conventions but which may pose a threat to public health comparable to the substances listed in those conventions. NPS are not truly new substances, since it often exists since the first half of last century. What is new and alarmed is the speed with which new analogues emerge from previous ones and a globalization of their consumption through the enticing of consumers (especially young adults) as legal substances, safe and low cost. The objectives of this work were essentially two: 1) Review and summarize what is known about the common mechanisms of action of the different NPS classes. 2) Review and summarize what is known about the social and health risks resulting from NPS consumption. In order to achieve these objectives, searches were carried out in electronic databases. NPS can be classified by their psychogenic effects (stimulants / antidepressants, psychedelic / dissociative, entactogenic / empathogenic and anxiolytic / depressant) or the mechanism of neuropharmacological action (synthetic cannabinoids, synthetic catinones, arylcyclohexylamines, phenethylamines, piperazines, tryptamines and miscellaneous NPS). Most NPS are toxic and dangerous to the consumer. The risks associated with NPS consumption can be divided into social risks and risks to consumer health, which are closely linked to neuropharmacological mechanisms of action. Despite this, the various NPS share common social and health risks. The only way to put an end to escape strategies and outlining existing law and help reduce the risks that are clearly associated with NPS consumption is the total apprehension of this wide group of substances. However this may collide with the investigation of new substances useful in medical therapy.

Keywords: *new psychoactive substances*

2. Introdução

Segundo a definição da Decisão 2005/387/JAI do Conselho da União Europeia¹ uma **Nova Substância Psicoativa** (NPS) “ é um novo estupefaciente ou um novo psicotrópico, puro ou numa preparação, que não seja controlado pela Convenção Única de Drogas Narcóticas das Nações Unidas de 1961 sobre os estupefacientes, nem pela Convenção das Substâncias Psicoativas das Nações Unidas de 1971 sobre substâncias psicotrópicas, mas que possa constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias enumeradas nessas convenções” .

Apesar da sua designação geral, as NPS não são verdadeiramente novas substâncias. Na realidade muitas delas foram sintetizadas laboratorialmente no início da década de 70 e algumas delas mesmo antes, mas apenas há poucos anos a sua estrutura química foi ligeiramente modificada para produzirem efeitos semelhantes aos das substâncias ilícitas e poderem ser vendidas como alternativas legais^{2,3}.

A sua importância advém do facto da sua taxa de globalização em termos de divulgação e consumo atingir proporções alarmantes² em particular entre jovens adultos de populações marginalizadas que são aliciados pela sua promoção como substâncias “**lícitas**” ao serem comercializadas como fertilizantes para plantas, sais de banho, especiarias, sementes de plantas, incensos, desodorizantes ambientais, chás afrodisíacos ou tónicos sociais, facilmente disponíveis pela internet ou em “smart-shops”. A sua designação está também relacionada por algumas delas serem fabricadas para replicarem os efeitos psicadélicos, delirantes, dissociativos ou facilitadores do relacionamento (“empatogénicos”) das drogas ilegais como a cocaína, ecstasy, anfetaminas e cannabis. As *smart-shops* frequentemente disponibilizam para cada substância folhetos informativos semelhantes às bulas dos medicamentos, com indicação de que não são para consumo humano e que contêm rotulagem e composição intencionalmente imprecisa por forma a contornar a legislação vigente.

Os **riscos sociais e para a saúde** resultantes do consumo das NPS não estão totalmente identificados e variam desde a morte até diversos graus de envenenamento e sobredosagem e passando por elevado risco de aquisição de doenças transmissíveis por via sanguínea quando administradas por via endovenosa (VIH, Hepatite C), desencadeamento de doenças cardíacas, convulsões, manifestações psicóticas e acidentes de viação causados pela condução sob a sua influência^{2,3,4}.

3. Objetivos

O tema desta tese de mestrado tem como objetivos:

- 1) Rever e resumir o que se sabe sobre os mecanismos de ação comuns das diferentes classes de NPS.
- 2) Rever e resumir o que se sabe sobre os riscos sociais e para a saúde resultantes do consumo das NPS.

4. Materiais e métodos:

A literatura mais relevante foi pesquisada através do Google Scholar durante os meses de Agosto, Setembro e Outubro de 2017 utilizando os termos “New Psychoactive Substances”. Adotaram-se os seguintes critérios de inclusão:

1) Artigos em Inglês;

2) Artigos em PDF

3) Artigo de utilização gratuita;

4) Artigos publicados entre 01 de Janeiro de 2011 e 15 de Setembro de 2017. A escolha deste período de tempo está relacionada por um lado com a altura em que se deu a maior disseminação mundial de NPS e por outro lado com a rápida evolução e melhor conhecimento dos seus mecanismos de ação e riscos.

Foram encontrados 32000 artigos dos quais foram selecionados os que faziam menção explícita a dados epidemiológicos, classificação, efeitos clínicos e farmacológicos, mecanismos de ação, efeitos adversos e riscos sociais e para a saúde das NPS. Para além disso conduzimos uma pesquisa manual nos sites da OMS, EMCDDA, UNODC e DGS à procura de relatórios institucionais, normas e orientações.

Tabela 1: Palavras-chave e resultados da pesquisa eletrónica

Palavras-chave	New Psychoactive Substances	Referências Bibliográficas	Total
	Novel Psychoactive Substances		
Fontes	Artigos de revisão	2,6,13,14,16,17,18,19,21,24,25	10
	<u>Relatórios Institucionais</u>		
	- EMCDDA	7,10,11	3
	- UNODC	3,4,5	3
	-National Institute for Health Research	26	1
	- DGS	8,9	2
	- GDS	27	1
	Comentários legais, legislação	1,12	2
	Estudos clínicos e laboratoriais	15,20,22,23	4

5. Epidemiologia

As NPS têm sido desenvolvidas tão cedo quanto 1929, ano em que a mefedrona foi inicialmente sintetizada na China, embora a sua mais ampla disseminação só se tenha verificado no início do 3º milénio. Desde então, a emergência das NPS tem sido um fenómeno global que afeta todas as regiões do mundo embora com extensões diferentes e em menor escala que as substâncias psicoativas clássicas^{3,4,5}.

A nomenclatura das NPS não é consistente. Frequentemente o nome baseia-se nas iniciais do nome do investigador ou da instituição que primeiro sintetizou a substância. É o caso dos canabinóides JWH (John William Hufmann) ou HU (Hebrew University). Outras NPS são nomeadas com base na abreviatura do composto químico ou na sua semelhança estrutural a uma NPS anterior já identificada. No entanto, há com frequência diversos nomes para a mesma NPS. Por exemplo, o N-1-aminocarbonil-2,2-dimetil-propil-1-ciclo-hexil-metil – 1 H-indazol-3 carboxamida é umas vezes designada por MAB-CHMINACA e de outras vezes designada por ADB-CHMINACA²⁴.

Entre 2009 e 2015 o UNODC verificou mais que a quadruplicação das NPS e em 2016 estavam notificadas 739 NPS por 106 países⁴. Durante este período de 6 anos um grupo nuclear com cerca de 80 NPS foi persistentemente notificado todos os anos e parece estar estável no mercado global enquanto que cerca de 60 NPS desapareceram do mercado desde 2013⁴. No entanto, a emergência de NPS continua a verificar-se todos os anos a uma média de 1 nova substância por semana⁵, com maior incidência para as NPS com propriedades estimulantes (**Figura 1**).

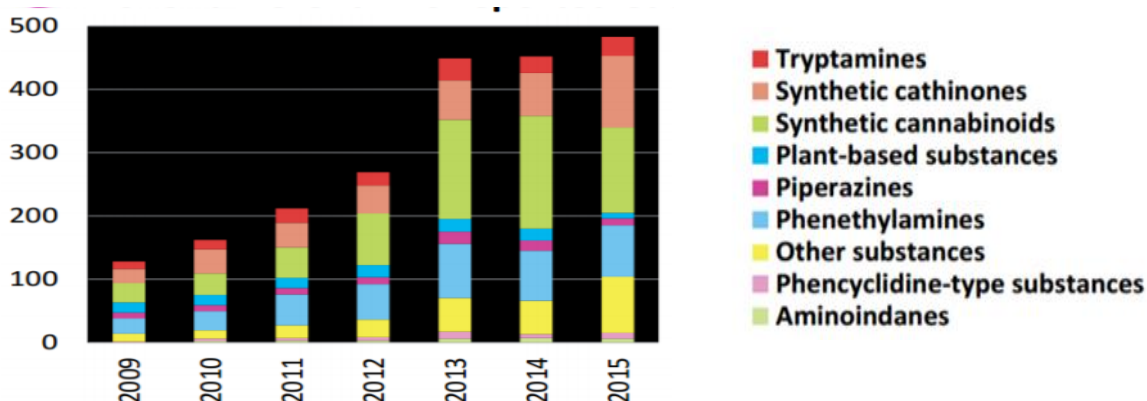


Figura 1: Número de NPS notificadas a nível global entre 2009-2015

Fonte: UNODC, early warning advisory on NPS ⁴

Assim, recolher informação epidemiológica sobre as NPS é sempre um desafio não só pela sua nomenclatura e número incerto de substâncias que existem mas também pela rapidez com que os mercados se adaptam às alterações legislativas modificando a estrutura química das drogas tradicionais e criando novos análogos de forma a contornar os mecanismos legais de controlo sobretudo em países onde a legislação é menos restritiva ou mais ambígua⁵. Por exemplo, o Early Warning Advisory (EWA) criado pela UNODC em Junho de 2013 verificou num questionário distribuído a todos os Estados Membros, que a maior parte deles apresentava dificuldades na identificação e controlo das NPS e apenas 9% não tinha problemas na identificação das NPS pelas autoridades⁵. Os resultados sobre a prevalência das NPS apresentados pelas diversas organizações baseiam-se em questionários realizados junto de estudantes e da população em geral, e complementados por diversas fontes como a análise de resíduos de droga nas águas residuais, apreensões de substâncias químicas em laboratórios ilícitos, dados sobre toxicodependentes em tratamento especializado e relatórios periciais sobre a venda na internet e em lojas (smart-shops)⁷.

Como foi referido mais acima, a extensão com que as diversas regiões do globo são afetadas varia grandemente. Outro questionário³ aplicado em 2012 pela UNODC obteve a maioria das respostas de países da Europa, seguido da Ásia e da América (**Figura 2**)³. Só na Europa, o EMCDDA tinha notificado no final de 2016 mais de 620 NPS, das quais 66 (cerca de 10%) foram detetadas pela primeira vez nesse ano⁷.

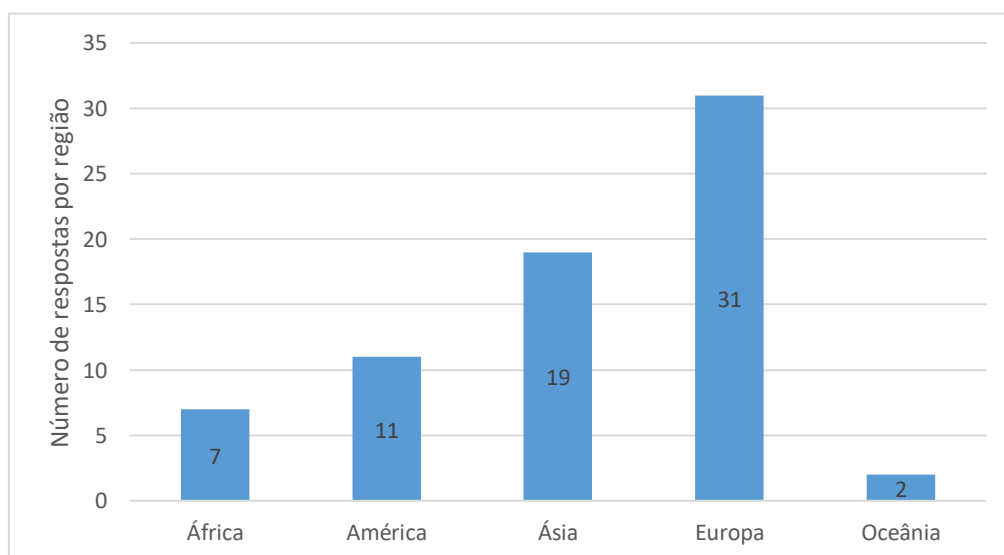


Figura 2: Emergência regional de NPS – Número de países que responderam ao questionário sobre NPS realizado em 2012 pela UNODC³

A prevalência do consumo das NPS entre jovens dos 15 aos 24 anos nos países europeus varia grandemente desde 9,7% na Irlanda até 0,2% em Portugal¹⁰.

Em Portugal, um relatório do final de 2012 da DGS apontava para 34 episódios de consumo de NPS entre 2010 e 2012, com a maioria dos casos notificada no último semestre de 2012. Os casos notificados ocorreram nas 5 Administrações Regionais de Saúde de Portugal Continental (Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo e Algarve) com o maior número de ocorrências na região de Lisboa e Vale do Tejo (44,1%)^{8,9}.

As substâncias químicas intermédias necessárias para a síntese das NPS são fornecidas em grandes quantidades por laboratórios chineses e em menor quantidade por laboratórios indianos^{6,10}. Daí, são expedidas para a Europa, onde são transformadas em produtos finais para venda e exportação. Algumas das NPS têm origem em medicamentos que são desviados das redes de comercialização legal e são modificados em laboratórios clandestinos na própria Europa ou noutros continentes⁷.

Para que uma nova substância seja definida como necessitando de controlo legal deve ter pelo menos dois dos seguintes critérios¹¹:

- deve ser psicoativa (responsável por um distúrbio mental significativo)
- tem de ter um motivo de abuso ou intoxicação e capacidade para provocar dependência.
- tem que ter algum risco ou ameaça para a saúde

De um modo geral pode dizer-se que a prevalência do consumo de NPS na população em geral é relativamente baixa sobretudo se compararmos com o consumo de outras drogas já conhecidas como cannabis e MDMA¹⁰. A maioria dos consumidores de NPS são já toxicodependentes de outras drogas ilícitas e o consumo das NPS é feito em contexto de policonsumo⁷. Os novos consumidores são aliciados para a sua utilização por desconhecimento ou informação enganosa referida nas embalagens das NPS. O perfil dos consumidores de NPS é constituído sobretudo por jovens do sexo masculino (o dobro do sexo feminino), com idades entre os 16 e os 24 anos, frequentadores de clubes noturnos e consumidores de álcool^{4,6,7}.

De entre os fatores que contribuem para a rápida expansão das NPS vários investigadores salientam os seguintes^{3,6,12}:

- Avanços na tecnologia de informação e comunicação (internet) e comércio globalizado muito acessível e de baixo preço.

- Facilidade de síntese e de alteração da estrutura molecular de drogas ilícitas já banidas do mercado por forma a contornar a legislação e substituir os efeitos psicoativos alcançados por essas drogas anteriores.

- Alegação de que se tratam de substâncias legais induzindo nos consumidores a ideia de que a substância é “segura” e reduzindo a percepção de risco.

No entanto, inquéritos efetuados em estudantes⁶ levam a concluir que os principais fatores que contribuem para a rápida expansão das NPS são a sua fácil obtenção, os efeitos agradáveis e a facilitação do relacionamento social (efeito empatogénico).

6. Efeitos psicogénicos das NPS

A procura de compostos químicos com origem em plantas naturais ou através sua síntese experimental e a exploração dos seus potenciais efeitos psicoativos tem sido uma constante da humanidade. Por exemplo, há milhares de anos as culturas indígenas das Américas do Norte e do Sul já utilizavam plantas e cogumelos que continham alucinogénios serotoninérgicos para os rituais religiosos e xamânicos (invocação de espíritos)¹³.

As substâncias psicoativas podem induzir ou manter um determinado estado mental que é percebido pelo indivíduo que as consome como sendo mais agradável e/ou útil para atingir determinados objetivos como facilitar a interação social (empatia), ter um comportamento mascarado, conseguir um melhor relaxamento, lidar com o stress ou melhorar a cognição¹³.

Quando uma NPS é descoberta e se torna disponível, começa uma utilização experimental e o impacto emocional do novo estado mental gerado é avaliado não só pelo indivíduo que consome (se serve ou não os seus propósitos) mas muitas vezes também do ponto de vista clínico são avaliados os seus potenciais benefícios e riscos^{13,14}.

Desta forma, uma NPS pode ser classificada desde “*de utilização clínica limitada com disponibilidade controlada*” a “*proibição completa do seu consumo*”. Com esta medida proibitiva, a NPS nem sempre desaparece do mercado mas frequentemente continua a ser vendida em mercados ilegais ou sob a forma mascarada de substâncias legais. Um dos principais fatores que contribuem para a procura de NPS é precisamente a necessidade de substituir o efeito psicoativo obtido por um anterior composto químico cujo consumo foi proibido legalmente¹³.

Do ponto de vista dos efeitos psicológicos/clínicos que causam, foram identificados **4 grupos principais de NPS** ^{6,13,14} :

- 1) **Estimulantes, Antidepressivos** – geralmente inibem a recaptção das monoaminas aumentando a quantidade de noradrenalina, dopamina e serotonina na fenda sináptica resultando em efeitos simpáticomiméticos como o aumento da pressão arterial, da temperatura corporal e da energia e causam euforia, melhoram o humor e aumentam a vigília.

- 2) **Psicadélicos, Dissociativos** – geralmente são agonistas do sistema serotoninérgico derivados e análogos dos alucinogénios clássicos como a LSD. Distorcem as percepções visuais e auditivas e produzem sentimentos de dissociação (distanciamento) do meio ambiente e de si próprio e alteram o ritmo circadiano.
- 3) **Entactogénicos, Empatogénicos** – intensificam a percepção das suas próprias emoções, aumentam a sensação de melhor compreender os sentimentos e emoções dos outros (empatia), facilitam a interação social e podem promover a intimidade entre pessoas que têm dificuldade em se relacionar com outras.
- 4) **Ansiolíticos, Sedativos** – diminuem os sentimentos de angústia e ajudam a lidar com situações de stress. Facilitam o relaxamento e o alheamento.

À semelhança de outras substâncias psicoativas tradicionais também as NPS apresentam problemas de tolerância, dependência e abstinência³:

Tolerância- a utilização frequente de NPS pode levar à tolerância, isto é, o indivíduo que consome necessita de quantidades cada vez maiores da substância para atingir os mesmos efeitos psicoativos que tinha antes com menores quantidades.

Dependência- a utilização frequente de NPS pode levar à dependência, isto é, a substância passa a ser central para a vida do consumidor e sente que não consegue funcionar bem sem o seu consumo.

Abstinência- quando o consumo frequente de uma NPS é interrompido ou mesmo reduzido ocorrem sintomas de abstinência que podem incluir fadiga, depressão, baixos níveis de energia, irritabilidade, agitação, insónias, agressividade, ansiedade ou avidez no consumo da NPS (craving).

7. Mecanismos de ação neurofarmacológico das NPS

Segundo a UNODC as NPS existentes no mercado podem ser classificadas do ponto de vista farmacológico em **seis grupos principais** - canabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, arilciclohexilaminas, fenetilaminas, piperazinas e triptaminas - e **um sétimo grupo** constituído por uma miscelânea de NPS recentemente identificadas e que não se inserem nos grupos referidos anteriormente^{3,14}.

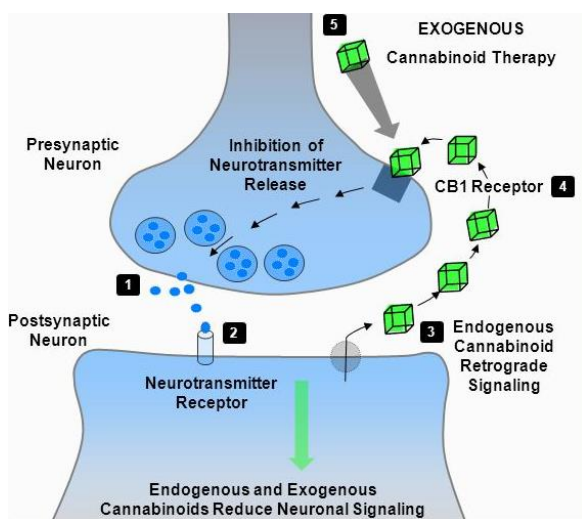
7.1. Canabinóides sintéticos

Os canabinóides sintéticos constituem a mais vasta classe de NPS, em todo o mundo, representando 32% das 643 NPS notificadas pela UNODC em 2015^{3,14}.

Os primeiros canabinóides sintéticos surgiram no início da década de 80 do século passado como resultado da investigação sobre os recetores canabinóides e da sua potencial ação terapêutica designadamente analgésica e antiemética em doentes cancerígenos. No entanto só em 2004 surgem as primeiras evidências do consumo recreativo dos canabinóides sintéticos e em 2008 é que se verificou o início da sua expansão no mercado com os nomes de *Spice* (*"spice gold, spice silver, spice diamond"*), *K2*, *Caixa de Pandora*, *Exodus*, *Black mamba*, *Bombay blue*, *Yucatan fire*, *Moon rocks*, *Marsh* e muitos mais^{13,16,17,17,18}. São vendidos sob a forma cápsulas, comprimidos ou pó mas mais frequentemente são pulverizados numa mistura de ervas (incenso ou "pot-pourri") para ser inalado.

Os canabinóides sintéticos são um grupo heterogéneo de substâncias químicas que interagem no sistema canabinoide endógeno produzindo efeitos psicoativos semelhantes ao do Delta-9- tetrahydrocannabinol (THC) que é o principal constituinte psicoativo da planta *cannabis sativa*.

O **sistema canabinoide endógeno** participa na regulação de processos fisiológicos do organismo, tais como, o balanço calórico e controlo do tónus da musculatura lisa das artérias¹⁷. É constituído pelos recetores CB1 e CB2 , pelas enzimas sintéticas e metabólicas e pelos ligandos endógenos (por exemplo, anandamida e 2-araquidonoil-glicerol (2-AG). Os **recetores CB1** estão localizados largamente no cérebro (hipocampo, gânglios basais, córtex cerebral, cerebelo, hipotálamo, estruturas límbicas) e também nos adipócitos e no sistema gastrointestinal. Os **recetores CB2** estão localizados no sistema imunológico (baço, amígdalas, linfócitos e alguns tipos de neurónios da microglia). Tanto os recetores CB1 como os recetores CB2 têm a proteína G ligada a eles (**Figura 3**)^{13,14,15,17,18}



1. O Neurotransmissor (NT) do neurônio pré-sináptico ativa o neurônio pós sináptico.
2. O neurônio pós sináptico ativado liberta canabinóides endógenos
3. O ligando CB1 endógeno retorna ao recetor pré-sináptico CB1 e liga-se a ele.
4. O recetor CB1 ativa a Proteína G levando à inibição da libertação do NT
5. Os canabinóides sintéticos ativam diretamente os receptores CB1 mimetizando os efeitos dos endocanabinóides.

Figura 3: Mecanismo de ação dos canabinóides

(fonte: Slatkin NE.J Support Oncol.2007; 5 (suppl3):1

Vários estudos têm demonstrado que os canabinóides sintéticos além de serem estruturalmente diferentes do THC têm efeitos mais perigosos que o THC. De facto, enquanto o THC é um agonista parcial dos receptores CB1, os canabinóides sintéticos podem atuar como agonistas totais com maior eficácia e podem ainda atuar como antagonistas neutrais ou agonistas inversos. Para além disso, as preparações de canabinóides sintéticos como o *spice*, não têm o composto natural canabidiol, que está presente nas preparações de cânabis que contêm THC, e que é suposto antagonizar alguns dos efeitos psicogénicos do THC^{13,14}.

Acresce ainda o facto dos metabolitos dos canabinóides sintéticos terem frequentemente maior afinidade que o THC para os receptores CB1 e CB2 resultando em efeitos farmacológicos e toxicológicos distintos dos provocados pelo THC, o que pode explicar a maior morbilidade e mortalidade associada ao consumo de canabinóides sintéticos¹⁶.

Os receptores CB1 localizados nas estruturas límbicas do cérebro estão envolvidos em funções cognitivas, de adição e recompensa. Os estímulos excitatórios e inibitórios provenientes destas estruturas influenciam e modulam o processo de recompensa e as funções cognitivas e motivacionais do cérebro¹⁴.

Em relação à ativação dos receptores CB2 pelos consumidores de canabinóides sintéticos pouca informação existe sobre as suas consequências práticas. Inicialmente a ativação destes receptores ligados ao sistema imunológico mereceram uma grande atenção na investigação da síntese de canabinóides à procura de efeitos terapêuticos como anticancerígenos. No entanto, este objetivo tem sido difícil de alcançar dada a semelhança entre os receptores CB1 e CB2 o que por sua vez dificulta o desenho de compostos canabinóides que sejam seletivos para os receptores CB2 e que não ativem os receptores CB1¹⁷.

As preparações de canabinóides sintéticos têm na sua composição uma variedade de compostos de canabinóides e outros ingredientes adicionados entre os quais o clenbuterol (utilizado para reduzir a gordura corporal) e grandes quantidades de tocoferol (vitamina E) para camuflar a deteção química¹³. Estes compostos são inaláveis pelo fumo uma vez que são constituídos por moléculas pequenas e altamente lipofílicas, atingindo uma elevada afinidade aos receptores canabinóides e uma dose-resposta significativamente mais eficaz que o THC como já foi referido atrás¹⁴.

A farmacologia e toxicologia dos canabinóides sintéticos tem sido largamente explorada mas novas classes estruturais surgem em cada ano. Existem atualmente mais de 100 compostos quimicamente relacionados. Os **Agonistas canabinóides** podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química em (**Figura 4**)^{14,15,19} :

Canabinóides Clássicos, dos quais fazem parte o THC, e os sintéticos nabilone (anti-emético) e o HU (muito semelhante ao THC).

Canabinóides não clássicos, como os canabinóides ciclo-hexil-fenois

Amino-alquil-indóis dos quais fazem parte a série JWH, sintetizada pelo químico J.W.Huffmann tendo o JWH018 sido um dos primeiros canabinóides sintéticos.

Eicosanóides como o endocanabinóide anandamida.

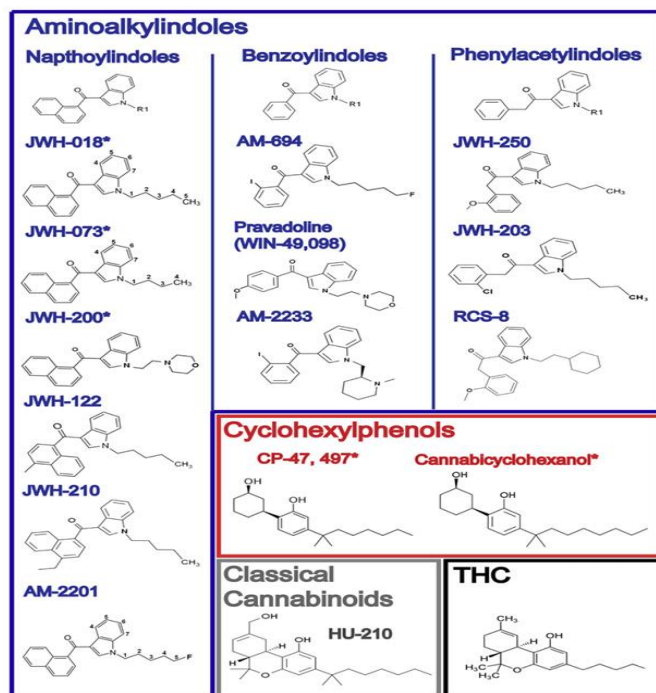


Figura 4: Canabinóides sintéticos

(FONTE: Synthetic Cannabinoids: The Challenges of Testing for Designer Drugs. By Bridgit O.Crews.Clinical Laboratory News: Vol 39, nº2 feb 2013)

Atualmente pode dizer-se que os preparados de canabinóides sintéticos disponíveis no mercado não são constituídos por um composto único mas antes por uma profusão de preparações de canabinóides já existentes que são misturadas e anexadas a um portador vegetal que pode também por sua vez ter efeitos psicoativos e que ainda não foi legalmente proibido. Para além disso, a modificação estrutural frequente, por laboratórios clandestinos, das substâncias já existentes e eventualmente proibidas por lei resulta numa cadeia de novos canabinóides sintéticos que podem não ser facilmente detetados por testes laboratoriais de rotina.

7.2. Catinonas sintéticas

As catinonas sintéticas constituem um grupo crescente de NPS em detrimento dos canabinóides sintéticos cuja diminuição do consumo (ainda que ligeira) se verificou em 2015, conforme se pode verificar na figura 1³. São quimicamente relacionadas com a **catinona**, um estimulante alcaloide monoaminado presente naturalmente nas folhas da planta Khat (*Catha edulis*).

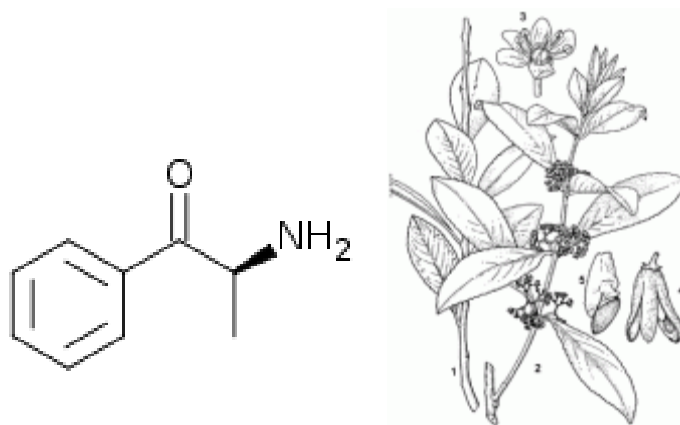


Figura 5: Estrutura química da catinona e planta *Catha edulis*

Fonte: Plant Resources of Tropical Africa

As folhas da planta *Catha edulis* são frequentemente mascaradas ou transformadas em chá na África do Norte e Oriental à procura dos seus efeitos estimulantes. O primeiro análogo da catinona a ser sintetizado através da sua metilação foi a *metcatinona* em 1928²¹, a que se seguiu a síntese da *4-metilmetcatinona* (*mefedrona*) em 1929^{20,21} e de outras beta-cetona anfetaminas como a *metileno-dioxi-pirovalerona* (MDPV).

Alguns destes derivados das catinonas foram investigados para utilização clínica: é o caso da metcatinona que foi utilizada em 1930-40 na antiga União Soviética como antidepressivo ou do MDPV que foi utilizado em 1970 na França e nos Estados Unidos da América para tratamento da fadiga crónica e obesidade. Atualmente a bupropiona é o único derivado das catinonas com indicação clínica nos Estados Unidos e na Europa para tratamento da depressão e ajuda na cessação tabágica.

O consumo abusivo das catinonas sintéticas só foi notificado no início deste século como alternativa legal à metileno-dioxi-metanfetamina (*MDMA ou ecstasy*). A mefedrona foi a primeira catinona sintética a ser apreendida na Europa em Novembro de 2007²⁰. A partir daí o número de apreensões de catinonas sintéticas não tem parado de crescer e segundo o EMCDDA em 2016 foram detetadas 118 catinonas sintéticas das quais 16 foi pela primeira vez⁷.

A terminologia utilizada no mercado para a promoção e venda das catinonas sintéticas inclui nomes glamorosos como Blue Magic, Blue silk, Rocket Fuel, Torpedo,

Bloom, Bliss, Hurricane Charlie, etc e são vendidas como sais de banho ou fertilizantes.

Os consumidores procuram a intensificação dos efeitos emocionais sobre si próprios (*efeitos entactogénicos*), a sensação de proximidade dos sentimentos dos outros (*efeitos empatogénicos*), a desinibição, a amplificação de respostas sensoriais íntimas (aumento da libido) e aumento da energia (euforia). Por isso o seu consumo é frequente em festas prolongadas (*raves*), festivais e discotecas, em particular por jovens e homossexuais masculinos²⁰.

Para além de serem utilizadas como sais de banho para inalação (“keying”), são também ingeridas como líquido ou comprimidos, ou ainda ingeridas em pó enrolado em papel de cigarro (“bombing”). Outras formas menos frequentes de consumo são por via rectal, absorção gengival e injetável^{20,21}.

À semelhança do que já foi referido para os canabinóides sintéticos, também a maioria das preparações de catinonas sintéticas são constituídas por várias catinonas e outras substâncias estimulantes como derivados das anfetaminas, anti-histamínicos, cafeína e lidocaína²². Para além disso, preparados com o mesmo nome têm composições quantitativas e qualitativas diferentes umas das outras^{22,23}.

As catinonas sintéticas **são todas potentes inibidoras dos transportadores de recaptação da noradrenalina** e em graus de seletividade diferente inibem a recaptação dos transportadores da serotonina e da dopamina. Para além disso provocam a libertação de monoaminas, também em graus diferentes de seletividade. Consoante a predominância dos seus mecanismos de ação podem ser classificadas em três grupos (**Tabela 2**)^{19,20} :

- **Catinonas de tipo misto semelhantes ao MDMA e à cocaína**- inibem sobretudo a recaptação da noradrenalina e da dopamina e menos da serotonina. Também promovem a libertação da serotonina exceto a Nafirona.

- **Catinonas de tipo semelhante às metanfetaminas** – inibem a recaptação da noradrenalina e da dopamina e promovem a libertação de dopamina.

- **Catinonas de tipo semelhante à pirovalerona** – inibem a recaptação da noradrenalina e da dopamina e menos da serotonina e não promovem a libertação das monoaminas.

Tabela 2: Classificação das diferentes catinonas de acordo com o seu potencial relativo de inibição de recaptção e libertação das monoaminas^{19,20}

	Inibição recaptção Monoamina			Libertação de Monoamina		
	Dopamina	Noradrenalina	Serotonina	Dopamina	Noradrenalina	Serotonina
CATINONAS TIPO MISTO MDMA COCAÍNA						
Mefedrona	+++	+++	++	++	++	++
Metilona	+++	+++	++	+	++	++
Etilona	+++	+++	++	+	++	++
Butilona	+++	+++	++	+	++	++
Nafirona	+++	+++	++	+	++	-
CATINONAS TIPO META ANFETAMINAS						
Catinona	++	+++	+	+++	+++	-
Flefedrona	++	+++	+	+++	+++	-
Metcatinon	++	+++	+	+++	+++	-
CATINONAS TIPO PIROVALERONA						
Pirovaleron	+++	+++	++	-	-	-
MDPV	+++	+++	++	-	-	-

7.3. Arilciclohexilaminas

As arilciclohexilaminas (ou arilcicloalquilaminas) são um grupo químico ao qual pertencem várias substâncias utilizadas como anestésicos dissociativos tais como a cetamina, a fenciclidina (PCP) e a metoxetamina(MXE)¹⁴.

Atuam como agonistas do recetor da serotonina 5HT_{2A} e antagonistas do recetor NMDA (*N-metil-D-Aspartato*) que é um aminoácido excitatório agonista do ácido glutâmico.

Apresentam ainda uma elevada afinidade aos recetores opióides¹³(**Figura 6**).

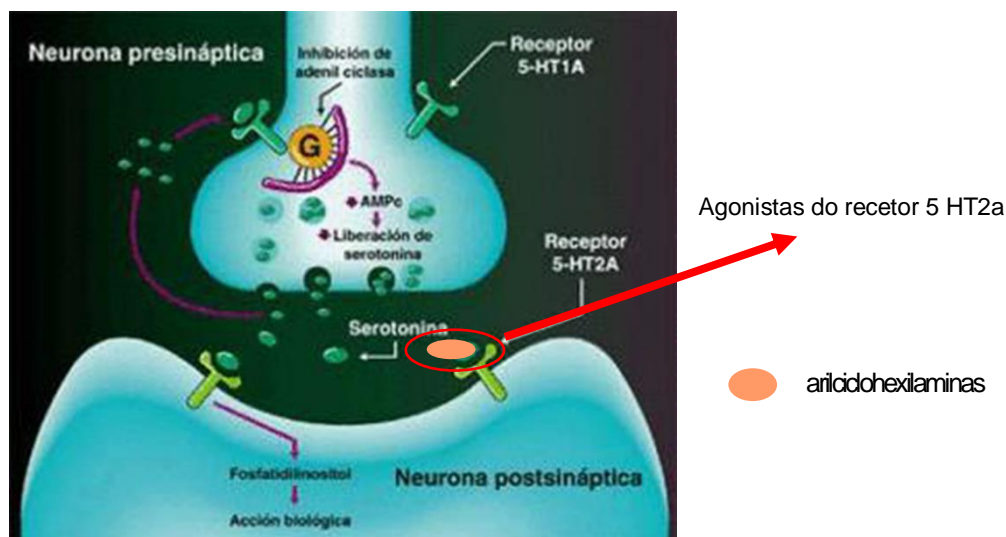


Figura 6: Estrutura química e mecanismo de ação das arilciclohexilaminas

Fonte: <http://dmttoxi.wix.com> (modificado)

A fenciclidina (PCP) e a cetamina foram muito utilizadas como agentes anestésicos e em medicina veterinária pela indução de uma anestesia geral caracterizada por analgesia, amnésia e cataplexia (atonia muscular) e com mínimos efeitos na função respiratória. Atualmente, a cetamina é utilizada para tratamento da depressão refratária, embora seja reconhecido o seu potencial efeito aditivo¹³.

Desde 1960 que a cetamina é utilizada como droga recreacional pelos seus efeitos alucinogênicos, melhoria do humor e de recompensa. As arilciclohexilaminas distorcem as percepções visuais e auditivas e produzem sentimentos de dissociação do meio ambiente e do próprio. Estão disponíveis sob a forma de líquido, pó ou comprimidos com diferentes nomes como “K”, “pó de anjo”, “Kit Kat”, “vitamina K” ou ainda são vendidos como sendo ecstasy ou metanfetaminas³.

Em 2015, a OMS detetou o consumo de cetamina para fins recreacionais em 32 países em 10 dos quais esse consumo verificava-se em sub-populações específicas de jovens masculinos, entre os 16-24 anos, população prisional, profissionais de saúde e frequentadores de clubes noturnos⁴. Apesar disso, a OMS recomendou não colocar a cetamina sob controle para não prejudicar os estudos sobre a utilização desta substância para fins médicos^{3,4}.

7.4. Fenetilaminas

As fenetilaminas referem-se a uma classe de substâncias com efeitos psicoativos e estimulantes comprovados e que incluem a anfetamina, a metanfetamina e a 3,4-metileno-dioxi-metanfetamina (MDMA) mais conhecida como "ecstasy"³.

Incluem também substâncias cujo anel foi substituído ("série 2C" e "série D"), benzodifuranos (*Bromo-Dragonfly*, *2C-B-Fly*) e outros (*p*-metoxi-metanfetamina (PMMA))³.

Desde 2011 a UNODC tem referido a emergência crescente de novas fenetilaminas³ como a série NBOMe (N-benzoil-metoxi) que incluem compostos estruturalmente derivados das séries 2C com vias de administração e efeitos psicadélicos muito semelhantes ao LSD²⁴.

As fenetilaminas são compostos sintéticos conhecidos comercialmente como "party pills" que se apresentam sob a forma de comprimidos de diferentes cores e formas, cápsulas ou pó (**Figura 7**).

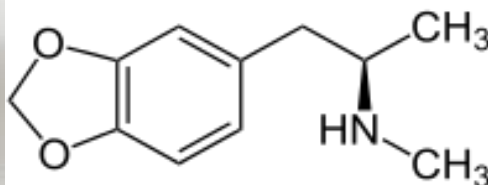


Figura 7: "Party pills" e estrutura química do MDMA

Fonte: <http://www.unity.nl/en/drug/xtc/>

As fenetilaminas atuam como agonistas nos receptores serotoninérgicos levando a efeitos psicadélicos e alguns deles inibem também a recaptação das monoaminas¹⁴ (**Figura 8**).

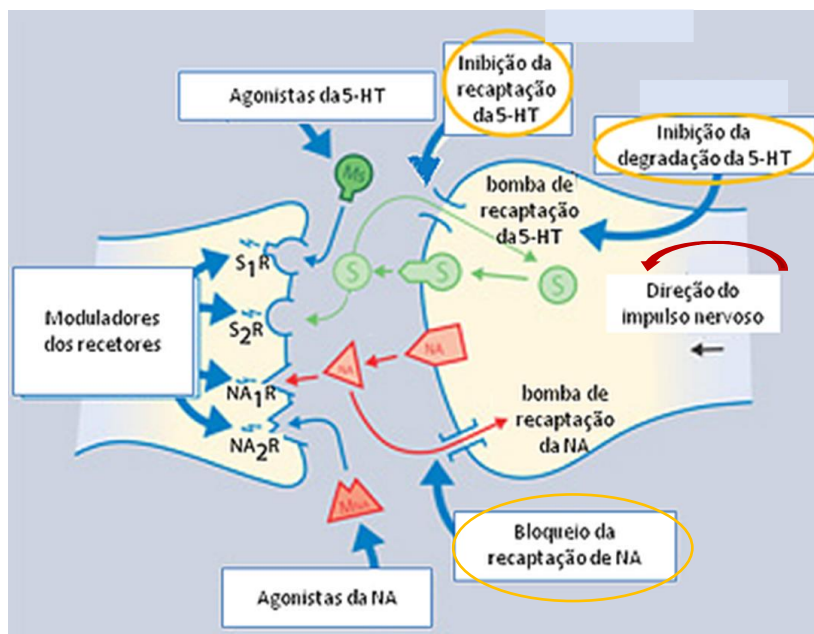


Figura 8: Mecanismo de ação das fenetilaminas

Fonte: <http://toximec.wixsite.com> (modificado)

7.5. Piperazinas

As piperazinas são substâncias que, apesar de terem sido avaliadas como tendo potencial terapêutico, nunca chegaram ao mercado através da indústrias farmacêuticas por serem suscetíveis de provocar dependência³.

A piperazina mais utilizada como NPS é a 1-benzilpiperazina (*BZP*), embora outros derivados de piperazina também tenham sido identificados. Estes incluem, entre outros, a 1- (3-clorofenil) piperazina (*MCPP*), 1- (3-trifluorometilfenil) piperazina (*TFMPP*), 1-benzil-4-metilpiperazina (*MBZP*), 1- (4-fluorofenil) piperazina (*PFPP*) e a 1-ciclo-hexil-4- (1,2-difeniletil) piperazina (*MT-45*)³.

No final da década de 1990, a BZP emergiu na Nova Zelândia como uma "alternativa legal" para o MDMA e metanfetamina [3]. Na Europa, o seu uso foi notificado pela primeira vez na Suécia em 1999, mas só se identificou como uma NPS a partir de 2004 até ser sujeita a controlo em 2008 na União Europeia.

O MCPP, foi desenvolvido no final da década de 1970 e é usado como intermediário no fabrico de vários antidepressivos como a trazodona e a nefazodona.

O MT45 foi investigado como analgésico na década de 1970 pela companhia farmacêutica japonesa Dainippon.

As piperazinas são frequentemente vendidas como pó ou cápsulas com logotipos semelhantes a comprimidos de ecstasy. Alguns dos nomes genéricos para essas substâncias incluem "pílulas pep", "tônicos sociais" Jax, A2, Benny Bear, Flying Angel, Legal E ou Legal X, e Pep X, Pep Love ou Nemesis . As formas líquidas são raras, mas a injeção e a inalação também são possíveis³.

A maioria das piperazinas atuam como estimulantes do sistema nervoso central desencadeando a liberação de dopamina e noreadrenalina e inibindo a recaptação de dopamina, noreadrenalina e serotonina¹⁴. Em casos raros (por exemplo o MT-45) também podem atuar em receptores opióides específicos, resultando em efeitos semelhantes ao da morfina, como por exemplo a analgesia.

7.6. Triptaminas

As triptaminas pertencem aos alcalóides monoaminados, com uma estrutura química muito semelhante ao neurotransmissor endógeno serotonina (5-HT)¹⁴.

Atuam tanto como agonistas dos receptores 5HT2A como inibidores da recaptação da serotonina provocando alucinações visuais, alterações na percepção sensorial e despersonalização¹⁴. O mais frequente é o ácido lisérgico-dietilamida (LSD).

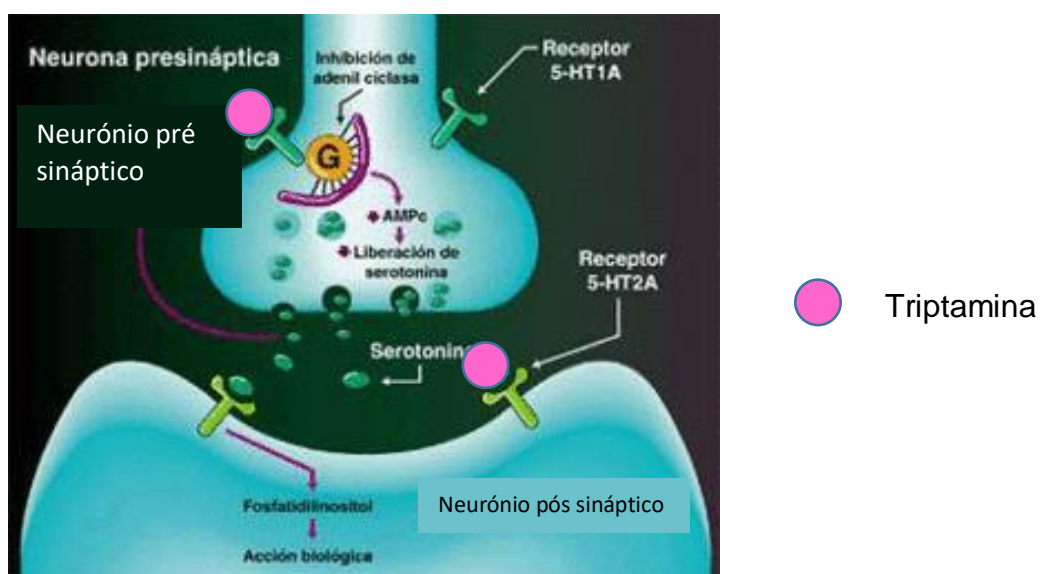


Figura 9: Recetores serotoninérgicos – as triptaminas atuam como agonistas nos recetores 5HT2A

Fonte: <http://dmttoxi.wix.com> (modificado)

Algumas triptaminas são neurotransmissores naturais (como por exemplo a serotonina, a melatonina, a bufotenina, a dimetiltriptamina(*DMT*) e a 5-metoxi-N,N-Dimetil-triptamina(*5-MeO-DMT*). Contudo, a maioria são alucinogénios psicoativos encontrados em plantas, fungos e animais (como por exemplo, a psilocibina em cogumelos)³.

Algumas triptaminas foram sintetizadas pela indústria farmacêutica para fins terapêuticos, como por exemplo os triptanos para tratamento da enxaqueca³.

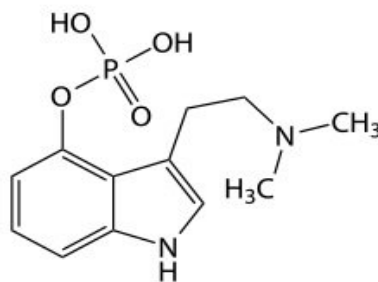


Figura 10:Psilocibina em Cogumelos e estrutura química

Fonte: <https://konopkar.sk/2017/05/25/studia>

Nomes pelas quais algumas triptaminas são conhecidas incluem 'Foxy-Methoxy' Alpha-O, 'alfa' e 'O-DMS'. As triptaminas naturais estão disponíveis em preparações de cogumelos secos, enquanto os derivados de triptamina são vendidos em cápsulas, comprimidos, pó ou forma líquida que geralmente são ingeridas, inaladas, fumadas ou injetadas.

7.7. Miscelânea de NPS

Existe uma grande variedade de outras NPS que não estão incluídas nos seis grupos atrás referidos e que incluem:

7.7.1- Aminoindanos

Os aminoindanos (AI) são fracos inibidores da recaptação das monoaminas mas potentes estimuladores da recaptação e da libertação de serotonina^{3,19}.

Os mais conhecidos são o 2-**Aminoindano** (2-AI) , o 5-Iodo-2-**Aminoindano** (5IAI) , o 5,6-**MetilenoDioxi**-2-**Aminoindano** (MDAI) e o 5-**Metoxi**-6-**Metil**-2-**Aminoindano** (MMAI).

São procurados sobretudo pelos seus efeitos *empatogénicos* e *entactogénicos*, euforia ligeira e dissociação temporo-espaçial.

7.7.2. Depressores Centrais

O Ácido Gama Hidroxibutírico (GHB), a gama-butirolactona (GBL) e o 1,4-Butanediol (1,4-BD) são potentes depressores do sistema nervoso central

Estimulam os recetores B do ácido gama amino-butírico (GABA) e influenciam os comportamentos relacionados com as funções autonómicas como a fome, o sexo e o sono. Por isso são utilizados no tratamento de diversos distúrbios neuropsiquiátricos como perturbações alimentares (incluindo obesidade), perturbações do sono (narcolepsia), fibromialgia e perturbações sexuais (como diminuição da libido).

O seu consumo recreativo deve-se sobretudo aos seus efeitos na libido, aumento da socialização e aumento da vigília¹³.

7.7.3- NPS de origem natural

Já tivemos ocasião de referir algumas NPS que são sobretudo derivadas ou modificadas a partir de constituintes naturais como as catinonas (derivadas da planta *Khat*) ou a triptamina psilocibina (derivada dos *Cogumelos Alucinogénios* ou Mágicos). Outras NPS com origem em plantas são:

1. A **Mitraginina**, derivada das folhas da árvore *Kratom*, é um alcaloide com elevada afinidade a vários recetores opióides e procurada pelos seus efeitos na redução da fadiga e aumento da tolerância física ao trabalho extenuante^{3,13}.
2. A **Salvinorin A** deriva da erva *Salvia divinorum* original do México. A sua utilização como substância psicoativa está descrita desde 1990 mas a sua disseminação só aconteceu a partir de 2009³. Ao contrário de outros alucinogénios não é um alcaloide e é um potente agonista seletivo dos recetores opióides Kapa presentes no cérebro e na medula espinal²⁵.
3. **Alcalóides tropânicos** derivados das ervas do género *Mandragora* (Mandrake). São anticolinérgicos e os mais conhecidos são a hiosciamina, a atropina e a escopolamina. Para além da sua utilização clínica, há referências ao seu consumo recreativo como afrodisíaco, alucinogénico e hipnótico²⁵.

8. Riscos associados ao consumo das NPS

No dia 31 de Dezembro de 2013 um grupo de 4 rapazes e uma rapariga entre os 16 e os 20 anos, saiu para festejar o fim-de-ano. No caminho para o local da festa, um dos jovens tirou um saco com plantas secas, rotulado como "spice gold". Enrolou então, uma porção do material num papel de cigarro, e começou a fumar partilhando com os amigos. O condutor também deu três passas seguidas no cigarro antes de o entregar à rapariga sentada no banco de passageiro da frente. Depois de fumar o cigarro, o condutor alegadamente passou 3 semáforos vermelhos e numa curva, cruzou o duplo traço contínuo no meio da estrada e atravessou para a via oposta atingindo o passeio e indo contra um poste de luz.

De acordo com o relatório da reconstituição do acidente não havia sinais de travagem na estrada nem evidências de que o condutor tivesse tomado qualquer medida defensiva ou protetora antes do impacto. Tudo indicava que a viatura onde seguiam não fez a curva e seguiu em linha reta para o outro lado da estrada até embater no poste de luz. Um dos sobreviventes deste acidente testemunhou que o condutor não conseguiu ouvir nem responder aos gritos dos amigos que o alertavam para o perigo, e que a viatura aumentou de velocidade antes do embate. Outro dos sobreviventes, referiu que ele próprio se sentiu sonolento a seguir a ter fumado o cigarro com a substância "spice gold", e que acordou com os gritos de alerta dos outros amigos. Confirmou ainda, que o condutor tinha inalado pelo menos três vezes seguidas o mesmo cigarro. Deste acidente resultou a morte do condutor e da rapariga que estava sentada ao seu lado, e a paraplegia de um dos rapazes do banco traseiro.

(Inspirado e adaptado de um caso relatado em "Consultations in Forensic Toxicology" disponível em <http://doctorbenjamin.com/2014/10/09/synthetic-cannabinoids-lead-to-vehicular-homicide/>)

Aparentemente o que se passou neste trágico acidente de fim-de-ano, foi que o condutor sob o efeito de um preparado de canabinóides sintéticos contido no cigarro, começou a ter uma diminuição rápida do nível de consciência tornando-se incapaz de responder aos gritos de alerta dos colegas ou de controlar a viatura. De igual forma, não conseguiu controlar o seu corpo e por ação da gravidade o seu pé direito carregou ainda mais no acelerador o que levou a um aumento da velocidade da viatura antes do

embate. Este relato de caso é exemplificativo dos riscos sociais e para a saúde resultantes do consumo das NPS.

Os efeitos adversos das NPS são definidos como os eventos que ameaçam a integridade fisiológica e a conduta comportamental do indivíduo para além dos efeitos psicoativos desejados¹³. Os efeitos adversos podem acontecer de forma aguda após o consumo (como no caso relatado) ou após o consumo crónico.

Na **Figura 11** estão representados a percentagem de consumidores que acorreram a um serviço de urgência após o consumo da substância em causa segundo dados da GDS do ano 2016 e pode-se concluir que as NPS têm maior risco para a saúde que o consumo de outras substâncias incluindo o álcool e drogas clássicas.

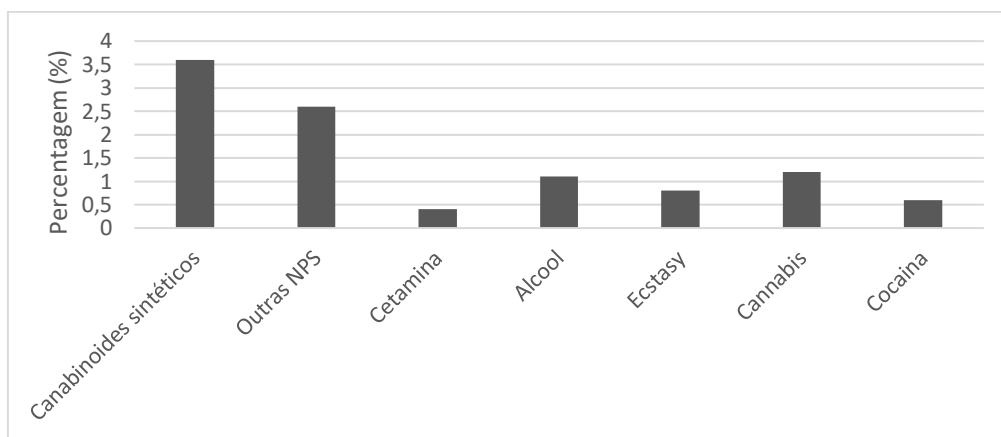


Figura 11: Percentagem de consumidores de substâncias tóxicas que acorreram a um Serviço de Urgência após o seu consumo.

Fonte: Global Drug Survey 2016 (modificado)

Apesar de já ser exaustiva a lista de riscos sociais e para a saúde que as diferentes NPS apresentam, convém realçar que estes não estão totalmente identificados dado que por um lado estão constantemente a emergir NPS e por outro os utilizadores ocultam o seu consumo quando em consequência de algum efeito adverso têm de recorrer a um serviço de saúde.

8.1. Sobredosagem

A sobredosagem ocorre quando o nível de intoxicação da NPS atinge um ponto onde começa a causar dano físico ou psicológico. O risco de sobredosagem geralmente aumenta com doses maiores mas no caso das NPS a pureza das preparações vendidas ilegalmente é desconhecida aumentando desta forma esse risco mesmo com pequenas quantidades. Uma sobredosagem de NPS pode ser fatal e por isso o consumidor com sintomas ou sinais descritos na **tabela 3** deve ser imediatamente transportado para um serviço de urgência:

Tabela 3: Sintomas e sinais de sobredosagem

Fonte: <https://drugaware.com.au/>

Estimulantes/psicadélicos	Depressivos/sedativos
Hiperatividade	Sonolência /Coma
Sudorese, calafrios, hipertermia	Hipotermia
Polipneia	Bradipneia
Retenção urinária	Miose
Tremores/espasmos	Cianose
Dor torácica	
Desorientação	Desorientação
Cefaleias intensas	
Convulsões	

8.2. Riscos Sociais

Os riscos sociais do consumo de NPS resultam sobretudo dos efeitos psicoativos (designadamente efeitos psicóticos) sobre o consumidor e das suas consequências sobre as outras pessoas que rodeiam o consumidor.

De facto, em 14 estudos representando um total de 648 indivíduos²⁶ os efeitos adversos mais frequentemente referidos foram os sintomas psicóticos e alterações significativas do comportamento, incluindo **agitação, agressividade e violência**.

Por exemplo, um dos efeitos frequentes das NPS psicadélicas e dissociativas é o desenvolvimento de uma síndrome de excitação e delírio com intensa agitação, alucinações e necessidade de passagem ao ato que pode ter efeitos nefastos para as pessoas que rodeiam o consumidor. Por vezes estes sintomas de agitação e violência ocorrem como resultado de uma síndrome de abstinência pela suspensão do consumo da NPS.

Um risco social muito referido são os **acidentes de viação** que podem ser o resultado de efeitos depressivos (sonolência, diminuição dos reflexos), efeitos estimulantes (auto-confiança excessiva), alucinações visuais e auditivas durante a condução, dissociação temporo-espacial ou ainda podem resultar dos efeitos adversos sobre a saúde física do indivíduo (arritmias, convulsões, etc)^{24,26,27}.

O inquérito do Projeto Europeu de Inquérito Escolar sobre o Consumo de Álcool e outras Drogas (ESPAD) realizado em 2015 revelou que 4% dos estudantes já tinha consumido NPS, tendo as maiores prevalências ocorrido na Estónia e na Polónia(10%)⁷. Os estudantes iniciam o consumo das NPS à procura dos seus efeitos na memorização, aumento do estado de vigília e da autoconfiança. No entanto a longo prazo o consumo repetido de NPS pode baixar o rendimento escolar, afetar o relacionamento com os amigos e com a família e desencadear o aparecimento de psicopatologia¹⁰.

Ainda dentro dos riscos sociais relacionados sobretudo com as NPS empatogénicas, entactogénicas e dissociativas como as catinonas, a cetamina e os aminoindanos é o **risco de aquisição de doenças sexualmente transmissíveis** incluindo HIV e Hepatite C. Estas NPS aumentam a libido e predispõem os consumidores a práticas sexuais não protegidas, repetidas e com múltiplos parceiros.

8.3. Riscos para a saúde

Os riscos para a saúde resultam dos efeitos secundários e reações adversas dependentes dos diversos mecanismos de ação das NPS^{3,14,19,24}.

8.3.1. Canabinóides sintéticos

Os canabinóides sintéticos são as NPS que melhor estão documentadas em termos de efeitos secundários e reações adversas por constituírem o grupo com mais compostos, com maior disseminação e cujos consumidores são os que mais ocorrem ao Serviço de Urgência (**Figura 11**)^{3,19,27}.

Efeitos cardiovasculares: taquicardia (37 a 76%), hipertensão arterial (HTA), alterações eletrocardiográficas, hipotensão arterial, síncope, bradicardia, cardiopatia isquêmica.

Efeitos gastrointestinais: náuseas e vômitos (9-28%)

Efeitos renais: insuficiência renal

Efeitos pulmonares: dispneia (5%)

Efeitos músculo-esqueléticos: mialgias (7%)

Efeitos oculares: midríase (3 a 38%), hiperemia conjuntival

Efeitos psiquiátricos: agitação (19-41%), alucinações, crises de pânico/ansiedade, psicose, comportamento agressivo.

Efeitos neurológicos: tonturas (9-24%), perda de consciência, sonolência, anestesia, câibras, convulsões, cefaleias, tremor.

Efeitos metabólicos: hiperglicemia (31%), hipocaliemia

Outros efeitos: hipertermia (por desidratação)

8.3.2.Catinonas sintéticas

Efeitos cardiovasculares: taquicardia (22 a 56%), HTA, alterações eletrocardiográficas, arritmia (palpitações), síncope, enfarte do miocárdio.

Efeitos gastrointestinais: náuseas e vômitos (5-22%), dor abdominal

Efeitos renais: aumento da creatinina (1-5%), insuficiência renal aguda

Efeitos pulmonares: dispneia (8-11%)

Efeitos músculo-esqueléticos: rabdomiólise (6%)

Efeitos oculares: midríase (7-13%)

Efeitos psiquiátricos: agitação (50-82%), alucinações, aumento da libido, crises de pânico/ansiedade, psicose, comportamento agressivo, ideação suicida.

Efeitos neurológicos: cefaleias (5-17%),movimentos distônicos, convulsões, tremor.

Efeitos metabólicos: hipocaliémia(4%), acidose, hiponatremia

Outros efeitos: hipertermia (por desidratação)

8.3.3.Aricilciclohexilaminas

Efeitos cardiovasculares: taquicardia, HTA.

Efeitos pulmonares: edema pulmonar.

Efeitos músculo-esqueléticos: rabdomiólise.

Efeitos oculares: alterações da visão.

Efeitos psiquiátricos: atenção diminuída.

8.3.4.Fenetilaminas

Efeitos cardiovasculares: taquicardia, HTA, hipotensão arterial.

Efeitos gastrointestinais: vômitos.

Efeitos pulmonares: hiperventilação.

Efeitos musculoesqueléticos: aumento do tônus muscular.

Efeito ocular: midríase, diminuição da visão.

Efeitos neurológicos: convulsões

Efeitos psiquiátricos: alucinações , dissociação

Outros efeitos: hipertermia (por desidratação), diminuição da audição.

8.3.5.Piperazinas

Efeitos cardiovasculares: palpitações, taquicardia, HTA,

Efeitos psiquiátricos: agitação (19-41%), ansiedade, alucinações, crises de pânico/ansiedade, insônias, disforia.

Efeitos neurológicos: enxaqueca, convulsões.

Outros efeitos: anorexia.

8.3.6.Triptaminas

Efeitos gastrointestinais: distúrbios gastrointestinais.

Efeitos músculo-esqueléticos: rabdomiólise, tensão muscular.

Efeitos psiquiátricos: agitação, alucinações visuais, despersonalização

Outros efeitos: fadiga.

9. Conclusão

Apesar do consumo das NPS ser relativamente baixo em comparação com as drogas clássicas, a sua emergência e taxa de globalização sem precedentes na última década tornou-se um grande desafio para a saúde pública.

Vendidas a baixo custo e sob a fachada de substâncias legais e seguras conseguem aliciar jovens de todas as classes e sobretudo de jovens marginais que procuram os seus efeitos estimulantes e empatogénicos.

Cada classe de NPS apresenta vários mecanismos de ação comum. Por exemplo, a maioria atua na inibição da recaptção das monoaminas (catinonas sintéticas, fenetilaminas, piperazinas e aminoindanos) responsável pelos seus efeitos empatogénicos e eufóricos. Outro mecanismo de ação comum às piperazinas, triptaminas e aminoindanos é a inibição da recaptção da serotonina que determina os efeitos estimulantes destas substâncias.

As arilciclohexilaminas, as fenetilaminas e as triptaminas também atuam como agonistas dos recetores da serotonina conduzindo ao aparecimento de alucinações.

Os canabinóides sintéticos têm um mecanismo de ação, diferente dos das outras NPS, no sistema endocanabinóide.

Os efeitos adversos e secundários resultantes do consumo das NPS predominam em alguns dos seus mecanismos de ação, como é o caso dos efeitos cardiovasculares resultantes da libertação de monoaminas que se verificam nas catinonas sintéticas e piperazinas.

Para além dos riscos para a saúde e que para cada NPS abrangem vários sistemas orgânicos, os riscos sociais constituem uma preocupação importante para as autoridades policiais e de saúde pública.

O controlo total e abrangente de todas as NPS e em todos os países poderia possivelmente pôr um fim às estratégias de escape e contorno da lei vigente e ajudar a reduzir os riscos que estão claramente associados ao consumo das NPS. No entanto esta atitude poderia ter consequências negativas na investigação laboratorial e experimental dos potenciais benefícios terapêuticos de NPS. É com este dilema que os decisores políticos têm que legislar por forma a proteger os cidadãos da publicidade enganosa dos mercados de NPS minimizando os riscos sociais e para a saúde.

Bibliografia

1. Decisão 2005/387/JAI do Conselho de 10 de Maio de 2005. Jornal Oficial da União Europeia, L 127/32 PT de 20.05.2005, disponível em <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005D0387&from=PT>
2. Negrei C, Glateanu B, Stan M, Balalau C, & all. Worldwide legislative challenges related to psychoactive drugs. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2-7, 2017.
3. United Nations Office on Drugs and Crime, The challenge of new psychoactive substances: Global SMART Programme, United Nations Publication, Austria, 2013.
4. United Nations Office on Drugs and Crime, Global Synthetic Drugs Assessment, 2017.
5. Commission on Narcotic Drugs, Fifty-ninth session(14-22 March 2014): New psychoactive substances: overview of trends, challenges and legal approaches. UNODC, Austria 2014.
6. Hagan AO, Smith C.,A New Beginning: An Overview of New Psychoactive Substances. Forensic Res.Criminol Int J 5(3):00159, 2017.
7. Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, Relatório Europeu sobre Drogas 2017: tendências e evoluções, Serviço das publicações da união Europeia, Luxemburgo, 2017.
8. Nogueira PJ. Notificação de casos desencadeados pelo consumo de novas substâncias psicoativas: relatório 21/12/2012. – Direção de Serviços de Informação e análise – Direção Geral da Saúde. Disponível em <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/notificacao-de-casos-desencadeados-pelo-consumo-de-novas-substancias-psicoativas-relatorio-21122012.aspx>

9. Carvalho A, Pires I. Novas Substâncias Psicoativas: a Lei, Direção-Geral da Saúde, 2016, disponível em <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/novas-substancias-psicoativas/informacao.aspx>
10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Health responses to new psychoactive substances, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2016.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Eurojust, New psychoactive substances in Europe: Legislation and prosecution- current challenges and solutions, EMCDDA- Eurojust joint publication, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2016.
12. Huestis MA, Brandt SD, Rana S, Auwarter V, Baumann MH., Impact of Novel Psychoactive Substances on Clinical and Forensic Toxicology and Global Public Health. American Association for Clinical Chemistry. Clinical Chemistry 63:10, 2017.
13. Hassan Z, Bosch OG, Singh D, Narayanan S, Kasinather BV, Seifritz E, Kornhuber J, Quednow BB and Müller CP , Novel Psychoactive Substances—Recent Progress on Neuropharmacological Mechanisms of Action for Selected Drugs. Front. Psychiatry 8:152, 2017.
14. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M and De Luca MA Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. Front. Neurosci. 10:153, 2016.
15. Longworth PM0, Banister SD, Boyd R, Kevin R C, Connor M, McGregor S, and Kassiou M. , The pharmacology of Cumyl-Carboxamide Synthetic Cannabinoid New Psychoactive Substances (NPS) CUMYL-BICA, CUMYL-PICA, CUMYL-5F-PICA, CUMYL-5F-PINACA, and Their Analogues. ACS Chemical Neuroscience, 8 (10), pp 2159–2167, 2017.

16. Tai S, Fantegrossi WE. , Pharmacological and Toxicological Effects of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites. *Curr Top Behav Neurosci.*, 32, 249-262, 2017.
17. Wiley JL, Marusich JA, Thomas BF. (2016). *Combination Chemistry: Structure-Activity Relationships of Novel Psychoactive Cannabinoids* (Vol. 32). USA: Springer International Publishing Switzerland 2016.
18. Surugiu ME, Mincă DG (2012). European dimension of cannabinoid-like products use. *Journal of Medicine and Life*, Volume 5, 79-81, 2012.
19. Hohmann N, Mikus G, Czock D: Effects and risks associated with novel psychoactive substances: mislabeling and sale as bath salts, spice, and research chemicals. *Dtsch Arztebl Int*; 111(9): 139–47, 2014.
20. Karila, L., Megarbane, B., Cottencin, O., & Lejoyeux, M. ,Synthetic Cathinones: A New Public Health Problem. *Current Neuropharmacology*, 13, 12-20, 2015.
21. Prosser JM, Nelson LS. The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *Journal of Medical Toxicology*.8(1):33-42; 2012. doi:10.1007/s13181-011-0193-z.
22. Schneir A, Ly BT, Casagrande K, Darracq M, Offerman SR, Thornton S, Smollin C, Vohra R, Rangun C, Tomaszewski C, Gerona R. Comprehensive analysis of “bath salts” purchased from California stores and the internet. *Clinical Toxicology* Vol. 52, Iss. 7, 2014.
23. Araújo AM, Valente MJ, Carvalho M, Silva D, Gaspar H, Carvalho F, Pinho P. Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of "legal high" packages containing synthetic cathinones. Porto: *Arch Toxicol*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.

24. Logan BK, Mohr AL, Friscia M, Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, Roper-Miller JD, Huestis MA. Reports of Adverse Events Associated with Use of Novel Psychoactive Substances, 2013–2016: A Review. *Journal of Analytical Toxicology*, Volume 41, Issue 7, Pages 573–610, 1 September 2017, <https://doi.org/10.1093/jat/bkx031>
25. Feng LY et al. New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *Journal of Food and Drug Analysis*, Volume 25, Issue 3, 461 – 471, 2017
26. Mdege ND, Meader N, Lloyd C, Parrott S, McCambridge J. The Novel Psychoactive Substances in the UK Project: empirical and conceptual review work to produce research recommendations. *Public Health Research*. Vol 5 issue 4, National Institute for Health Research, 2017.
27. Winstock AR, Barrett M, Ferris J, Maier L. Global Drug Survey 2016. Disponível em <https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2016/06/TASTER-KEY-FINDINGS-FROM-GDS2016.pdf>

Agradecimento

Agradeço à Senhora Professora Doutora Cristina Sampayo, pela orientação e revisão do trabalho.